

Comentario bibliográfico

Efectos del uso del clopidogrel tras la cirugía de revascularización coronaria en la permeabilidad de los injertos***Effect of clopidogrel use post coronary artery bypass surgery on graft patency***

Ebrahimi R, Bakaeen FG, Uberoi A, Ardehali A, Baltz JH, Hattler B, et al. Effect of clopidogrel use post coronary artery bypass surgery on graft patency Ann Thorac Surg. 2014;97:15-21.

Introducción: El uso de clopidogrel tras cirugía de revascularización coronaria (CABG) se ha hecho popular asumiendo que mejora la permeabilidad del injerto. El propósito de este subanálisis del estudio Randomized On and Off-Pump Bypass (ROOBY) es evaluar el papel del clopidogrel tras CABG en la mejora de la permeabilidad de los injertos cuando se añade a la terapia estándar con ácido acetilsalicílico.

Métodos: El estudio ROOBY fue un ensayo clínico controlado multicéntrico y aleatorizado que comparaba cirugía de revascularización coronaria con circulación extracorpórea (CEC) versus cirugía coronaria sin CEC. El uso de clopidogrel tras CABG se dejó a criterio del cirujano. Se recogieron prospectivamente datos detallados referentes al uso y tiempo de administración del clopidogrel tras CABG, junto con angiografías a un año para evaluar el estado de los injertos.

Resultados: De los 2.203 sujetos sometidos a CABG, los registros de 953 pacientes incluían el uso de clopidogrel y datos angiográficos a un año. De ellos, 345 (36,2%) recibieron clopidogrel tras CABG antes del alta. En comparación con los pacientes que no tomaron clopidogrel tras CABG, las características basales fueron similares para el grupo de clopidogrel salvo por lo siguiente: menor uso de ácido acetilsalicílico preoperatorio (80,2 vs. 86,7%; $p=0,009$); mayor uso preoperatorio de clopidogrel (23,5 vs. 14,0%; $p<0,001$); menor cirugía sin CEC (35,9 vs. 55,9%; $p<0,0001$); y menor extracción endoscópica de venas (30,8 vs. 42,5%; $p<0,001$). Las tasas de permeabilidad global de los injertos a un año no fueron diferentes entre los grupos de clopidogrel y no-clopidogrel (86,5 vs. 85,3%; $p=0,43$). Los análisis multivariantes no afectaron a estos hallazgos.

Conclusiones: Este estudio sugiere que el uso rutinario de clopidogrel tras CABG podría no traducirse en una mejora de la permeabilidad a un año de los injertos. Estudios futuros parecen justificados para definir mejor el papel de una terapia antiplaquetaria más agresiva tras CABG sobre la permeabilidad de los injertos y los resultados clínicos.

Comentario

El uso de ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario en la prevención secundaria tras CABG está bien establecido, con reducción demostrada en la tasa de oclusión de los injertos venosos. Sin embargo, tras el análisis multivariante del estudio CAPRIE¹ en el que se evidencia que los pacientes operados de

cirugía cardíaca tratados con clopidogrel versus ácido acetilsalicílico presentan una reducción en los eventos isquémicos postoperatorios, diversos estudios han tratado de discernir si el clopidogrel como sustituto o añadido al ácido acetilsalicílico mejora los resultados tras la cirugía coronaria, no existiendo unanimidad entre ellos. El uso de clopidogrel se ha generalizado en el paciente coronario como tratamiento y prevención secundaria del infarto agudo de miocardio, así como en la profilaxis de la oclusión coronaria tras angioplastia/stent. Además, es el antiagregante plaquetario de elección para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con intolerancia o alergia a ácido acetilsalicílico así como en los denominados «no respondedores» a este fármaco, habiendo aumentado su uso como antiagregante aislado o asociado a ácido acetilsalicílico tras CABG. El presente estudio trata de arrojar luz sobre la conveniencia o no de añadir clopidogrel al ácido acetilsalicílico durante el postoperatorio de CABG con el fin de mejorar la permeabilidad de los injertos, no encontrando diferencias significativas a un año.

Ebrahimi et al. analizan a un subgrupo de pacientes del estudio ROOBY² sometidos a tratamiento postoperatorio con clopidogrel comparándolo con aquellos que toman ácido acetilsalicílico aislado. De los 2.203 pacientes intervenidos (con CEC 1.099, sin CEC 1.104), 1.580 tenían recogidos los datos de toma de clopidogrel tras CABG; 953 de estos tenían angiografía a un año realizada y de ellos 345 (36,2%) recibieron clopidogrel antes del alta (grupo clop+), siendo comparados con los 608 restantes (grupo clop-). Sin embargo, estos 2 grupos no son del todo homogéneos, ya que el grupo clop+ presenta menor tasa de tratamiento con ácido acetilsalicílico preoperatorio, mayor tasa de tratamiento con clopidogrel postoperatorio, menor número de pacientes con CEC y una menor tasa de extracción endoscópica de injertos. Estas diferencias son relevantes ya que, analizados uno a uno dichos factores, todos se comportan como variables que inducen a sesgos de confusión en la interpretación de los resultados. El tratamiento previo con clopidogrel puede ser consecuencia de que los pacientes hubieran sido tratados mediante angioplastia/stent previamente o que hubiesen tenido un infarto agudo de miocardio reciente. Ambas situaciones se relacionan con un aumento del riesgo quirúrgico y condicionan la evolución postoperatoria. La conclusión principal del estudio ROOBY fue que durante el seguimiento a un año, los pacientes del grupo sin CEC tenían mayores eventos postoperatorios y peores resultados en la permeabilidad de los injertos. Por lo tanto, un menor número de pacientes con CEC en el grupo clop+ se correlacionaría consecuentemente con una peor evolución postoperatoria. La menor tasa de extracción endoscópica de injertos induciría a pensar en una mayor permeabilidad de los injertos según algunos estudios, pero bien pudiera tratarse de un grupo de pacientes tratados en centros con menor experiencia clínica o un volumen menor de pacientes. Al alta, el grupo clop+ recibió mayor tasa de tratamiento con hipolipidemiantes, lo cual puede añadir otra variable de confusión al estudio. Con la intención de eliminar dichos posibles sesgos, los autores realizan un análisis multivariante que da como resultado que la única tendencia a la mejoría de la permeabilidad a un año de los injertos en el grupo clop+ se evidencia en el grupo de cirugía sin CEC. Este hallazgo difiere de análisis multivariantes realizados en estudios previos³, donde no se encontraban diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con

clopidogrel tras CABG en función del uso o no de CEC, si bien eran estudios en un único centro y con menor número de pacientes. Dado que uno de los mecanismos de oclusión de los injertos venosos es la formación de trombo debido a la técnica de la anastomosis, una posible explicación podría ser que la baja experiencia quirúrgica de los cirujanos en cirugía coronaria sin CEC del estudio ROOBY implicara una técnica menos depurada, lo cual favorecería la formación de trombos. Sería, pues, este grupo el más beneficiado por una intensificación de la terapia antiplaquetaria. La ausencia de datos sobre el uso de shunt intracoronario nos impide analizar su influencia en las conclusiones del estudio.

Con todo, la mayor limitación del estudio viene dada por 2 factores: el primero, el ensayo clínico del cual se origina (ROOBY) ha sido duramente criticado debido al perfil de bajo riesgo de los pacientes y a la escasa experiencia de los cirujanos que realizaron cirugía sin CEC; y el segundo, por el hecho de ser un análisis observacional en el cual los pacientes no fueron asignados de forma aleatoria a un grupo u otro, y lo que es peor, entre los pacientes del grupo clop+ no existe uniformidad en el comienzo, duración o dosis de clopidogrel tras CABG. Antes de descartar el uso de clopidogrel tras CABG, sería conveniente tomar en consideración el número de pacientes no respondedores a ácido acetilsalicílico. Aunque la incidencia de resistencia como tal está estimada en un 1-2%, hay trabajos que sugieren que hasta un 30% de los individuos tratados podrían tener una respuesta inadecuada y estar expuestos a un fracaso terapéutico⁴, lo que aumentaría la tasa de oclusión de injertos venosos a largo plazo. El mecanismo de acción del clopidogrel difiere del mecanismo del ácido acetilsalicílico: mientras este actúa inhibiendo la formación de tromboxano-A₂ dependiente de la ciclooxigenasa-1, el clopidogrel actúa mediante la unión al receptor P2Y₁₂ plaquetario, inhibiendo irreversiblemente la agregación inducida por adenosina-difosfato.

Sin embargo, este trabajo tiene la virtud de poner en tela de juicio el uso rutinario no suficientemente justificado del clopidogrel tras CABG, lo que no deja de ser un toque de atención a cirujanos e investigadores sobre la conveniencia de estudios aleatorizados que incluyan a pacientes de amplio rango de riesgo y con dosis equivalentes de fármaco a medio/largo plazo que determine si, como otros estudios a corto plazo han revelado en cirugía con y sin CEC^{3,5}, la permeabilidad de los injertos venosos puede aumentar intensificando la terapia antiplaquetaria.

Bibliografía

1. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation*. 2001;103:363-8.
2. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al., for the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009;361:1827-37.
3. Gao G, Zheng Z, Pi Y, Lu B, Lu J, Hu S. Aspirin plus clopidogrel therapy increases early venous graft patency after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1639-43.
4. Hovens MM, Snoep JD, Eikenboom JC, van der Bom JC, Mertens BJ, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: A systematic review. *Am Heart J*. 2007;153:175-81.
5. Mannacio VA, di Tommaso L, Antignan A, de Amicis V, Vosa C. Aspirin plus clopidogrel for optimal platelet inhibition following off-pump coronary artery bypass surgery: Results from the CRYSSA (prevention of Coronary artery bypaSS occlusion After off-pump procedures) randomized study. *Heart*. 2012;98:1710-5.

José Francisco Valderrama Marcos
Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Regional Universitario
de Málaga, Málaga, España

Correo electrónico: josefrancisco@valderrama.net